

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

568 (1)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RAU Édith, épouse MARÇAIS,

née le 5 avril 1940 à Ludwigshafen-sur-Rhin (Allemagne)

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

**EFFETS THÉRAPEUTIQUES
OBTENUS PAR L'INDOMÉTHACINE
SUR 48 CAS DE GLOMÉRULOPATHIES PRIMITIVES
DE TOUS TYPES HISTOLOGIQUES**

Président : M. MILLIEZ, Professeur

CHAIX-DESFOSSÉS-NÉOGRAVURE
13, quai Voltaire — Paris (VII^e)

(1) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET



A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
—	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
—	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	DESGREZ (P.)
—	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
—	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
—	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DJOURNO (A.)
—	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
—	GOUGEROT (L.)
—	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
—	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LËPER (J.)

Pharmacologie	MM. BOISSIER (J.-R.) LECHAT (P.)
—	
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports.....	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale.....	BUGE (A.)
—	BRICAIRE (H.)
—	CORNET (A.)
—	HOUSSET (E.)
—	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
—	BOUR (H.)
—	BROCARD (H.)
—	CAROLI (J.)
—	FACQUET (J.)
—	LAMBLING (A.)
—	LAUNAY (Cl.)
—	PAYET (M.)
—	PERRAULT (M.)
—	SIGUIER (F.)
—	WORMS (R.)
—	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

MM.

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— —	BOUSSER (J.)
— —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales (Bicêtre)	DEPARIS (M.)
— (Broussais)	MILLIEZ (P.)
— (Cochin).....	PÉQUIGNOT (H.)
— (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
— (Pitié)	DREYFUS (G.)
— (Saint-Antoine)	BOUDIN (G.)
— —	CONTE (M.)
— —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié)	RAMBERT (P.)
— (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
—	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.	
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec).....	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
—	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie.....	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
—	TUBIANA (M.)
—	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal).....	GAULTIER (M.)
2° CHIRURGIE	
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)
Chaires de Cliniques :	
Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon).....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
— —	BAUMANN (J.)
— (Cochin)	LÉGER (L.)
— (Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
— (Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
— (Salpêtrière)	SICARD (A.)
— (Tenon)	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)

MM.

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
—	GONNARD (P.)
—	NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.)
—	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.)
—	CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Médecine légale	CECCAL (P.)
—	HADENGUE (A.)
—	FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
—	GREMY (F.)
—	PELLERIN (P.)

Physiologie	MM.
—	DURAND (J.)
—	GIRARD (Fr.)
—	HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie.....	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.....	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	M ^{me} FORGET (F.)
	M ^{les} DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	M ^{mes} CONTET (J.)
	M ^{les} DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.)
	LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

En marque de reconnaissance envers mes Parents,

*A qui je dédie tout particulièrement cette
thèse; qu'elle soit le symbole de leur victoire.*

A Guy, à Thierry, à Manuel,

Grâce auxquels je suis heureuse de vivre.

A tous ceux qui me sont chers.

A M. le Professeur Milliez,

*Chez qui j'ai pu apprécier autant l'esprit que le savoir.
Je le prie d'accepter toutes les marques de mon respect.*

A M. le Professeur Lagrue,

*Qui fut, pour moi, un maître toujours bienveillant, dont
j'ai apprécié la perspicacité et la rigueur intellectuelle.*

A tous mes Maîtres d'Externat,

Que je remercie pour leur enseignement.

INTRODUCTION

Cet exposé a pour but d'apprécier les résultats thérapeutiques obtenus par l'Indométhacine dans le traitement des glomérulopathies de tous types et de les comparer à ceux obtenus par d'autres auteurs (Michielsen, Suc, Murisasco).

1. — DÉFINITION DES GLOMÉRULOPATHIES

Ce terme définit toutes les néphropathies atteignant de façon élective et prédominante le glomérule, les individualisant ainsi par rapport :

- 1° Aux néphropathies qui atteignent le tube rénal ou tubulopathies.
- 2° A celles qui atteignent le tissu interstitiel ou néphropathies interstitielles.
- 3° A celles qui atteignent le système vasculaire rénal ou néphropathies vasculaires.
- 4° Aux néphropathies fonctionnelles.
- 5° Aux néphropathies familiales et malformatives diverses.

Les glomérulopathies sont dites primitives lorsque aucune des causes actuellement connues n'a pu être mise en évidence.

Schématiquement nous rappellerons les éléments de la définition histo-clinique des glomérulopathies.

Les glomérulopathies aiguës, le plus souvent post-streptococciques, à évolution soit favorable, soit latente, soit sans aucune tendance à la guérison, évoluant alors vers la chronicité; mais aussi glomérulopathies aiguës du purpurarhumatoïde, du rhumatisme articulaire aigu, de certaines affections virales, et encore la glomérulopathie aiguë de la maladie du sérum qui attire déjà l'attention sur le rôle possible de facteurs immunologiques dans le déclenchement de certaines glomérulopathies.

Le syndrome de Goodpasture, la maladie de Moschowitz peuvent également donner un syndrome clinique de glomérulopathie aiguë.

Les glomérulopathies peuvent, d'un point de vue clinique, être classées en :

- glomérulopathies secondaires;
- glomérulopathies primitives qui seules nous intéressent ici.

Suivant l'intensité des signes d'accompagnement, on peut distinguer :

- les glomérulopathies sans syndrome néphrotique;
- les glomérulopathies avec syndrome néphrotique (pur ou impur).

En fait, actuellement, en l'absence de notions précises concernant les causes et les mécanismes de ces glomérulopathies primitives, le meilleur fil conducteur reste *l'histologie*.

Mais cette classification histologique n'est certainement que provisoire. Une maladie n'est jamais définie uniquement par ses lésions anatomiques; il est fort possible qu'une même lésion puisse relever de causes diverses et, en conséquence, être commune à plusieurs affections.

Avec cette réserve, nous avons adopté pour ce travail la classification récemment proposée par J. Bariéty.

Cette classification a l'avantage de donner au médecin une idée de l'évolution ultérieure de la maladie, mais aussi des bases thérapeutiques.

Ainsi savons-nous déjà que des glomérulopathies à lésions glomérulaires minimes guérissent pour 90 % avec la corticothérapie, alors que 30 à 40 % seulement de glomérulopathies extra-membraneuses guériront avec la corticothérapie et les immuno-dépresseurs.

Notre travail étant de rendre compte de l'efficacité de l'Indométhacine selon les formes histologiques, nous allons rapporter la terminologie employée par J. Bariéty dans cette classification.

II — CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

LAMES LUES EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

1. **Glomérulopathies à glomérules optiquement normaux ou peu lésés** (L.G.M.) mais où la microscopie électronique montre une fusion des pédicelles.

2. **Glomérulopathies avec hyalinose irrégulière et segmentaire** de certains glomérules, et souvent adhérence capsulo-flocculaire; des glomérules indemnes coexistant avec des glomérules à lésions plus ou moins étendues.

3. **Glomérulopathies extra-membraneuses** (G.E.M.) caractérisées par un épaississement régulier de toutes les parois, de tous les capillaires, de tous les glomérules (aspect en imprégnation argentique), où la microscopie électronique montre des dépôts d'épaisseur inégale, non homogènes entre la lamina densa et les cellules épithéliales dont les pédicelles sont fusionnés.

A cette lésion s'associe parfois un épaississement hyalin des espaces intercapillaires.

4. **Glomérulopathies prolifératives diffuses : glomérulonéphrites.** A la prolifération cellulaire s'associe l'élaboration plus ou moins importante de matériel hyalin, fibrinoïde ou scléreux; aussi peut-on les subdiviser en :

a) *Glomérulonéphrites prolifératives pures* caractérisées par la prolifération isolée des cellules endocapillaires.

b) *Glomérulonéphrites hyalino-prolifératives* (G.N.H.P.). A la prolifération cellulaire s'associe l'élaboration plus ou moins importante de matériel hyalin.

On observe ainsi :

— soit des glomérulonéphrites hyalino-prolifératives modérées à lésion de topographie mésangiale;

— soit des glomérulonéphrites pariéto-prolifératives (G.N.P.P.) : aux lésions prolifératives et hyalines du tissu intercapillaire s'associe un épaississement diffus des parois des capillaires glomérulaires provoqué par des dépôts endomembraneux hyalins ou fibrinoïdes, des dépôts denses de la membrane basale, des modifications du cytoplasme des cellules endo ou épithéliales;

— soit des glomérulonéphrites lobulaires caractérisées par l'existence d'un nodule hyalino cellulaire, centrolobulaire rejetant à la périphérie les capillaires dont les parois sont épaissies.

c) *Glomérulonéphrites extracapillaires* qui associent aux lésions hyalino-prolifératives du flocculus une prolifération importante de l'épithélium capsulaire frappant la quasi totalité des glomérules.

5. **Glomérulonéphrites segmentaires et focales** qui sont des glomérulonéphrites hyalino-prolifératives où les lésions ne touchent que certains glomérules et seulement une partie du flocculus des glomérules atteints.

III — ÉTAT THÉRAPEUTIQUE ACTUEL

Jusqu'à ce jour, les corticoïdes et les immuno-suppresseurs restent les thérapeutiques majeures. Sans que l'on puisse toutefois actuellement préciser leur mécanisme d'action, ils s'avèrent capables de modifier de façon spectaculaire l'évolution de certaines glomérulopathies.

Les résultats suivants ont été obtenus à partir d'observations du service du Professeur Milliez.

1. Dans les L.G.M. :

- 60 à 70 % de rémissions complètes sous corticoïdes;
- parmi les 30 à 40 % restant qui ont été soit :
 - corticodépendants,
 - corticorésistants,
 - corticointolérants,

on obtient 25 % de rémissions complètes avec les immuno-dépresseurs.

Dans l'ensemble, on obtient 90 % de rémissions complètes et 10 % d'échecs.

2. Dans les glomérulopathies avec hyalinose irrégulière des flocculus

on obtient :

- 35 % de rémissions complètes,
- 35 % de rémissions incomplètes,
- 30 % d'échecs,

soit avec la corticothérapie seule, soit avec les immuno-suppresseurs.

3. Dans les glomérulopathies extra-membraneuses

on obtient :

- 35 % de rémissions complètes,
- 45 % de rémissions incomplètes, et
- 20 % d'échecs.

4. Dans les glomérulonéphrites prolifératives diffuses on observe toujours 100 % d'échecs avec la corticothérapie, mais les immuno-suppresseurs obtiennent :

- 15 % de rémissions complètes,
- 20 % de rémissions incomplètes, et
- 65 % d'échecs.

	L.G.M.	Hyalinose	G.E.M.	G.N.H.P. modérée	G.N.P.P. et Lobulaire
R.C. sous corticoïdes	60 à 70 %	10 %	10 %		
R.C. sous immuno-dépresseurs	25 %	25 %	27 %	30 %	< 5 %
Total des R.C.	90 %	35 %	35 à 40 %	30 %	< 5 %
R.I.		35 %	45 %	25 %	15 %
Échecs.....	10 %	25 à 30 %	15 à 20 %	45 %	80 %

FIG. 1.

Ce tableau récapitulatif permet d'affirmer que corticoïdes et immuno-dépresseurs ont leurs meilleurs succès sur les glomérulopathies à lésions glomérulaires minimales (tout en sachant que ces glomérulopathies ont aussi un pronostic spontané meilleur que les autres), qu'ils agissent sur un pourcentage non négligeable de cas de hyalinose et de G.E.M. mais que les glomérulonéphrites prolifératives, et en particulier les pariéto-prolifératives et lobulaires n'ont malheureusement pas encore de traitement efficace.

Néanmoins, obtenir 15 % de rémissions complètes pour cette affection apporte un espoir.

En effet, il y a trois ou quatre ans, la corticothérapie donnait encore 100 % d'échecs.

IV — HISTORIQUE DE L'INDOCID

1. L'INDOMÉTHACINE, commercialisé par les laboratoires Merck Sharp & Dohme sous le nom d'Indocid, est un anti-inflammatoire de formule originale : acide [1-(*p*-chloro-benzoyl)-5 méthoxy-2 méthylindole-3-acétique] n'ayant pas les inconvénients des anti-inflammatoires stéroïdes.

Par ailleurs, il aurait une action anti-œdémateuse.

Dans le plasma, il se trouve lié pour 94 % à des constituants peu diffusibles.

Son élimination se fait sous forme d'indométhacine glucuronide par le rein pour 55 % et par les selles pour 25 % à la 24^e heure.

L'élimination rénale paraît être tubulaire.

Aussi peut-on penser que cette drogue agirait en modifiant la perméabilité anormale des capillaires glomérulaires.

Enfin, l'affinité de l'indométhacine pour les tissus (foie, rein, grêle) est responsable des difficultés que l'on éprouve pour maintenir une concentration plasmatique suffisante pour être efficace.

2. L'indométhacine, comme nous l'avons déjà dit, a été utilisée par différents auteurs qui ont fait communication des résultats de leurs expériences.

Nous allons les rappeler ci-dessous.

A. — A Bruxelles, P. Michielsens rapportait en février 1967 :

1^o Sur les glomérulopathies à L.G.M.

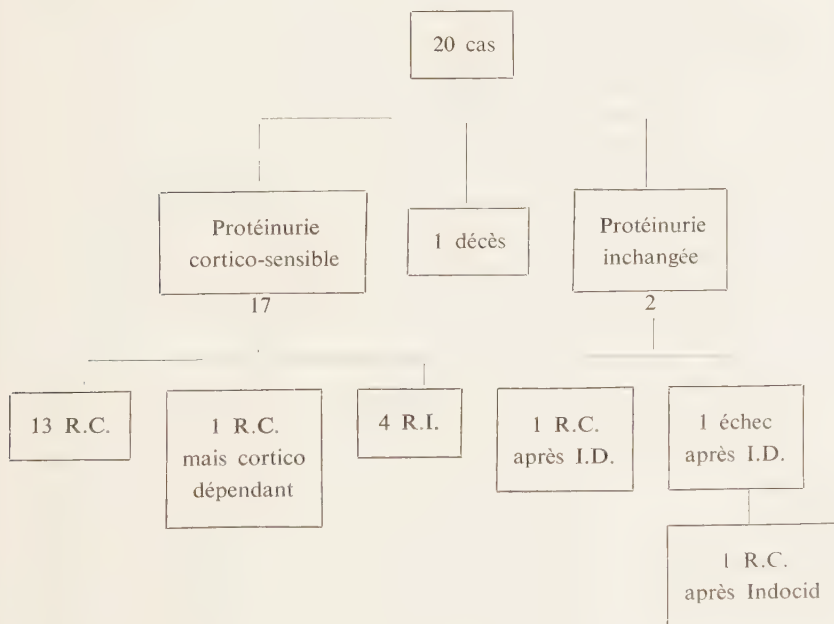


FIG. 2.

2° Les G.E.M. dénommées avec ambiguïté membrano-prolifératives par Michielsen.

Sur 9 malades traités par l'Indométhacine, après l'échec des corticostéroïdes, il a été obtenu :

— 2 échecs, soit.....	22 %
— 6 améliorations, soit	66 %
— 1 R.C., soit	12 %

chiffres que l'on peut comparer à ceux obtenus après traitement par corticoïdes :

— Echecs	38 %
— Améliorations	46 %
— R.C.....	16 %

3° Glomérulopathies avec hyalinose irrégulière des flocculus (dénommées par Michielsen glomérulonéphrite focale).

Parmi 8 malades ayant reçu de l'Indométhacine après échec de la corticothérapie, il a été obtenu :

— 3 échecs, soit.....	37 %
— 5 améliorations, soit	63 %
— 0 R.C.	

contre :

— Echecs	53 %
— Améliorations	47 %
— R.C.	0 %

avec les corticoïdes.

4° Glomérulonéphrites prolifératives diffuses.

Sur 11 malades traités, Michielsen a obtenu :

— 3 échecs, soit	27 %
— 6 améliorations, soit	55 %
— 2 R.C., soit	18 %

contre :

— Echecs	50 %
— Améliorations	40 %
— R.C.	10 %

avec les corticoïdes.

Nous pouvons ainsi comparer les résultats obtenus par l'un et l'autre traitement, tout en sachant que ces chiffres sont sujets à discussion, étant donné le petit nombre de malades, mais que, par contre, il faut tenir compte du fait que l'Indométhacine n'a été utilisé qu'après échec des autres thérapeutiques.

Nous éliminons volontairement la comparaison concernant les glomérulopathies à L.G.M., étant donné l'effet incontestablement très positif des corticoïdes dans cette forme de néphropathie.

1. Rémissions complètes.

	G.E.M.	Hyalinose	G.N. prolifératives
Sous corticoïdes	15 %	0 %	10 %
Sous Indométhacine	11 %	0 %	18 %

FIG. 3.

2. Améliorations.

	G.E.M.	Hyalinose	G.N. prolifératives
Sous corticoïdes	46 %	47 %	40 %
Sous Indométhacine	66 %	62 %	54 %

FIG. 4.

3. Échecs.

	G.E.M.	Hyalinose	G.N. prolifératives
Sous corticoïdes	38 %	52 %	50 %
Sous Indométhacine	22 %	37 %	27 %

FIG. 5.

Un coup d'œil suffit pour constater que ces résultats sont encourageants.

B. — Voyons maintenant les résultats de A. Murisasco à Marseille publiés en mai 1967.

Murisasco a traité des malades après échec soit de la corticothérapie seule, soit après corticothérapie suivie d'un traitement immuno-dépresseur. Les résultats globaux donnent 40 % de R.C., dont 23 % avec l'Indométhacine seule et 17 % avec l'association au Chlorambucil, et 26 % de résultats incomplets.

Il est difficile de donner des résultats partiels vu que la terminologie histologique utilisée diffère de la nôtre, mais il est possible malgré tout de souligner que le pourcentage de succès est proportionnellement plus important dans les glomérulopathies prolifératives modérées, c'est-à-dire de l'ordre de :

75 % de R.C.,

22 % de R.I.,

3 % d'échecs,

l'Indométhacine ayant été associée au Chlorambucil, dans 5 cas sur 9.

C. — Enfin, en mai 1967, J. Conte et J.-M. Suc rapportaient également leurs premiers résultats.

L'Indométhacine a été utilisée après échec de la corticothérapie et des immuno-dépresseurs.

Rappelons également que pour ces trois publications, l'Indométhacine a été utilisée d'emblée à des doses de l'ordre de 100 mg, puis progressivement croissante pour atteindre 2 à 3 mg/kg de poids.

D'après ces derniers auteurs, l'Indométhacine serait surtout efficace dans les glomérulopathies avec syndrome néphrotique et dans les glomérulopathies aiguës hypo-complémentaires dont elles raccourcissent la durée d'évolution, et ceci quel que soit le type histologique. Ces auteurs remarquent, comme Michielsen, que l'action est d'autant plus nette que la protéinurie était sélective, les rémissions incomplètes étant le plus souvent des glomérulopathies avec protéinurie de type non sélectif.

V — RÉSULTATS PERSONNELS

1. MATÉRIEL D'ÉTUDE

Nous avons étudié 48 malades suivis dans le service du Professeur Milliez. Chez tous a été pratiqué un bilan clinique, biologique et histologique préalable (les coupes ont été étudiées par J. Bariéty).

Tous ont subi préalablement la cure des foyers infectieux et un traitement antibiotique a été appliqué.

Tous les malades ont été surveillés au minimum pendant 6 mois.

2 ont été mis alors d'emblée à l'Indométhacine,

5 après 6 mois d'antibiothérapie,

2 après 6 mois de corticothérapie,

et les 39 autres après un traitement prolongé par les immuno-suppresseurs. Donc, hormis 7 cas, on peut dire que, pour les autres, l'Indométhacine a été utilisée après échec de la corticothérapie et des immuno-suppresseurs.

Parmi ceux-ci, 8 ont reçu l'association Imuran-Indocid, tout au moins en début de traitement et une vingtaine l'association avec de faibles doses de Cortancyl (5 à 10 mg).

Nous avons traité toutes les formes histologiques, mais étant donné que les cas ont été pris parmi les échecs des autres thérapeutiques, le recrutement est plus important parmi les formes prolifératives diffuses :

21 cas de hyalino proliférative,

18 cas de pariéto proliférative,

alors que nous avons seulement :

5 cas de lésions glomérulaires minimes,

3 cas de lésions extra-membraneuses,

2 cas de hyalinose irrégulière.

Quant aux doses employées, nous devons dire que nous n'avons pas utilisé d'emblée les doses qui nous semblent maintenant nécessaires : en effet, la majorité des cas a reçu, en début de traitement, seulement 2 à 3 comprimés dosés à 25 mg et c'est en cours d'expérimentation que nous les avons augmentés pour atteindre 3 mg/kg de poids.

Il faut signaler 5 cas significatifs où une rémission incomplète a été obtenue lorsque les doses ont été augmentées.

La surveillance a porté :

— sur l'aspect clinique du malade : œdèmes, tension artérielle;

— sur l'albuminurie en milligrammes par minute;

— sur l'hématurie;

— la vitesse de sédimentation;

— la fonction rénale;

— le complément.

Nous avons classé les résultats selon différents critères d'efficacité.

2. RÉSULTATS

A. — Résultats globaux.

Nous avons considéré :

1° Comme *rémission complète*, les sujets qui après 6 mois de traitement ont vu :

- la disparition de l'albumine;
- la normalisation de l'hématurie et de la vitesse de sédimentation;
- avec une fonction rénale et un complément normaux, une tension artérielle normale.

2° Comme *rémission incomplète*, les sujets présentant :

- une albuminurie ≤ 1 mg/m;
- une diminution de l'hématurie;
- une normalisation de la vitesse de sédimentation.

3° Comme *amélioration*, les sujets chez qui les signes biologiques ont une tendance nette à l'amélioration, sans toutefois répondre aux critères de définition des rémissions incomplètes; et enfin :

4° Les *échecs*, où les signes biologiques n'ont subi aucune modification

Selon ces critères, nous avons obtenu sur l'ensemble des cas :

- 2 rémissions complètes, soit 5 %, mais avec la persistance d'un complément < 5 unités et une clearance à la créatinine à 23 ml/m dans l'un des deux cas,
- 16 rémissions incomplètes, soit 30 à 35 %,
- 19 améliorations, soit 35 à 40 %,
- 8 échecs, soit 15 %.

que nous allons étudier selon les formes histologiques.

a) Dans nos 5 cas de glomérulopathies à lésions glomérulaires minimes, nous avons obtenu :

- 3 rémissions incomplètes,
- 1 amélioration,
- 1 échec

à la suite de 2 rémissions incomplètes, 2 améliorations et 1 échec obtenus avec les traitements antérieurs.

Par conséquent, l'Indométhacine n'a permis d'obtenir que la rémission incomplète d'un cas amélioré par les antibiotiques.

Noms	Syndrome néphro- tique	Ancienneté de la maladie	Traitement effectué avant Indo- méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement avec Indo- méthacine	Résultat du traite- ment
Mar	sans	14 ans	I.D. et Δ C	R.I.	6 mois	R.I.
Ca	avec	2 ans	I.D. et Δ C	E	6 mois	E
Jan	sans	8 ans	A.B.	A	6 mois	A
Boi	sans	2 ans	A.B.	A	> 6 mois	R.I.
Lar	sans	4 ans	Δ C	R.I.	6 mois	R.I.

FIG. 6.

b) Pour nos 2 cas de hyalinose irrégulière et segmentaire :

— une rémission incomplète,

— une amélioration.

Noms	Syndrome néphrotique	Ancienneté de la maladie	Traitement effectué avant Indo-méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement avec Indo-méthacine	Résultat du traitement
Fri	sans	4 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	A
Mer	avec	3 ans	I.D. et ΔC	A	9 mois	R.I.

FIG. 7.

Nous signalons que dans notre cas de R.I., une deuxième biopsie rénale a montré l'aggravation des lésions (passage de L.G.M. à une hyalinose irrégulière).

c) 3 cas de glomérulopathies extra-membraneuses ont été 2 échecs et 1 rémission incomplète.

Noms	Syndrome néphrotique	Durée d'évolution	Traitement effectué avant Indo-méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement par Indo-méthacine	Résultat du traitement
Ple	avec	9 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois	E
Jac	avec	3 ans	I.D. et ΔC	E	> 6 mois	E
Gar	avec	4 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois discontinus	R.I.

FIG. 8.

d) 2 cas de glomérulonéphrites prolifératives segmentaires et focales : 1 rémission incomplète et 1 échec.

Noms	Syndrome néphrotique	Durée d'évolution	Traitement effectué avant Indo-méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement par Indo-méthacine	Résultat du traitement
Chan	sans	7 ans	aucun		12 mois	E
Khe	sans mais I.R. et H.T.A.	4 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	R.I.

FIG. 9.

Il s'agit d'une rémission incomplète concernant l'albumine, l'hématurie et la vitesse de sédimentation, avec état stationnaire de la fonction rénale.

Au sujet de ce cas, il faut signaler que la dose de 50 mg donnée au départ était nettement insuffisante et que l'amélioration semble s'être produite lorsque le malade a reçu 100 mg d'indométhacine.

e) Enfin, dans le groupe de glomérulonéphrites prolifératives diffuses, nous avons obtenu, parmi les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives :

sans Σ néphratique

GNHP

DU..... Debut Nov 61

20 Ans

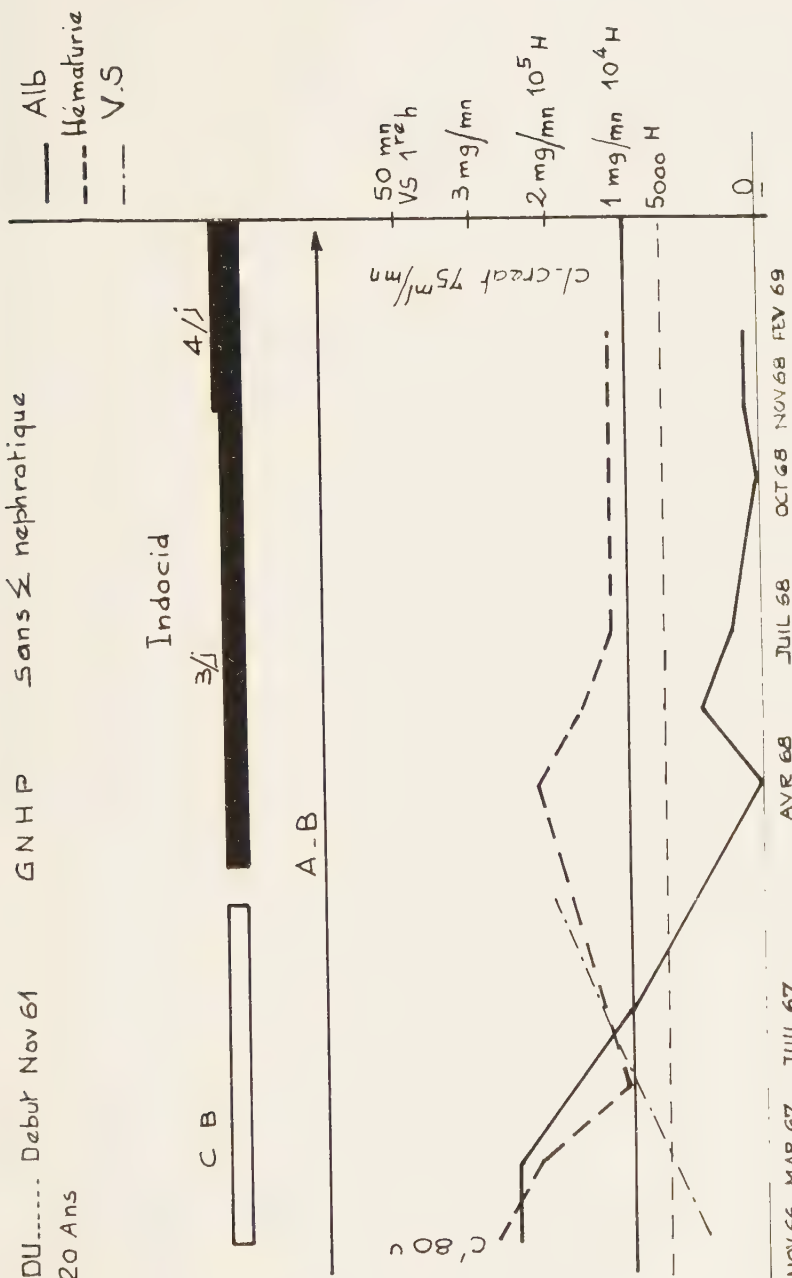


FIG. 10

HA..... 19 Ans - GNPP avec $\leq$ néphrotique Dabut 1962

ΔC 10 mg

CB + Velb2

ΔC 10 mg

INDOCID (9 mois)

A.B

— Alb
--- Hematuriz
--- VS

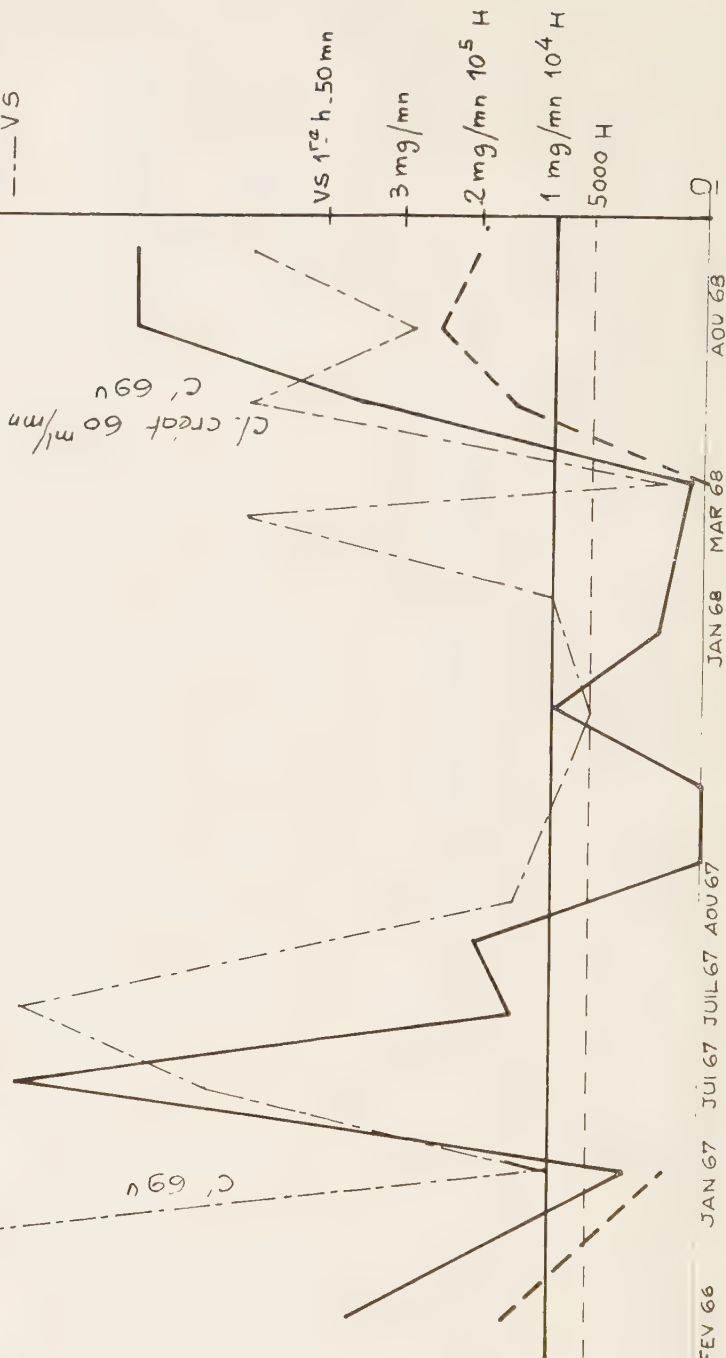


FIG . 11

GNPP avec Σ néphrotique

3/5

4/5

INDOCID

A.B

— Alb mg/mn
 --- Hématurie
 --- VS 1^{re} h

RO.....Début oct 66
 57 Ans

IMURAN

Δ C

Cl. urée 56 ml/mn
 C' 710
 TA. 17.10

US 0.70 g/l
 TA 15.8

VS 1^{re} h. 50 mn
 3 mg/mn +
 .2 mg/mn 10⁵ H
 1 mg/mn 10⁴ H
 5000 H

FEV 68

OCT 67

OCT 68

FEV 69

FIG. 12

GUE..... 21 Ans Debut dec 64 GNPP Sans E néphrotique

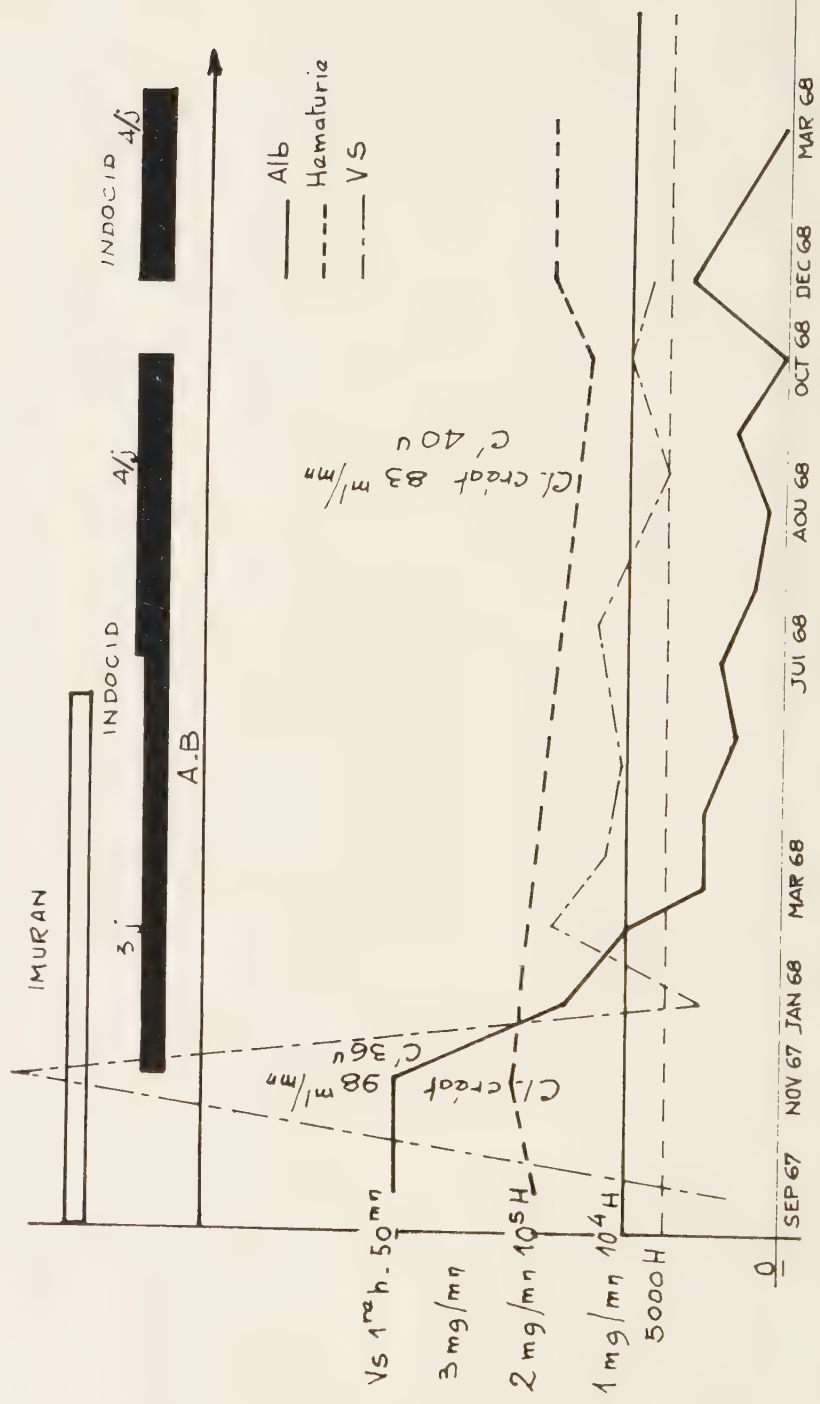


FIG . 13

- 2 rémissions complètes, dont une transitoire et une ayant rechuté après l'arrêt du traitement (soit 10 %),
 - 12 rémissions incomplètes (soit 60 %),
 - 3 améliorations (soit 15 %),
 - 2 échecs (soit 10 %).
- et parmi les G.N. pariéto-prolifératives :
- 7 rémissions incomplètes, soit 48 %,
 - 5 améliorations (3 se sont aggravées après l'arrêt du traitement), soit 33 %,
 - 2 échecs, soit 13 %.

Noms	Syndrome néphro- tique	Durée d'évolution	Traitement effectué avant Indo- méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement par Indo- méthacine	Résultat du traite- ment
1. <i>Hyalino-proliférative.</i>						
Tru	sans	6 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois discontinus	R.I.
Le	sans	3 ans	A.B.	R.I.	> 6 mois	R.I.
Be	sans	11 ans	ΔC	A	> 6 mois	R.I.
Me.....	sans	3 ans	I.D. et ΔC	A	6 mois	R.I.
Du	sans	8 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois	R.I.
Gi	sans	6 ans	I.D.	A	6 mois	R.I.
Cen	sans	3 ans	A.B.	R.I.	6 mois	R.C. rechute
Bai.....	sans	14 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois	R.I.
Bey	sans	6 ans	I.D. et ΔC	A	6 mois	R.C. rechute à l'arrêt
Sor	avec	6 ans	I.D. et ΔC	A	12 mois	R.I. rechute à l'arrêt
De	avec	11 ans	I.D. et ΔC	E	> 12 mois	R.I.
Ti.....	avec	4 ans	I.D. et ΔC	A	> 6 mois	R.I.
Car	avec	3 ans	A.B.	R.I.	6 mois	R.I.
Jof	avec	2 ans	I.D.	Δ	6 mois	R.I.
Ri	avec	3 ans	I.D. et ΔC	E	6 mois	A
Mer	avec	4 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	R.I. rechute à l'arrêt
Per.....	avec	7 ans	I.D. et ΔC	E	4 mois	décédée
Ma	avec	4 ans	I.D.	A	5 mois	A rechute à l'arrêt
Gau	avec	2 ans	I.D. et ΔC	A	12 mois	R.I.

FIG. 14.

Noms	Syndrome néphro- tique	Durée d'évolution	Traitement effectué avant Indo- méthacine	Réponse aux traitements antérieurs	Durée du traitement par Indo- méthacine	Résultat du traite- ment
2. <i>Pariéto-proliférative.</i>						
Che	sans	7 ans	I.D. et ΔC	A	9 mois	R.I.
Bau	sans	3 ans	I.D. et ΔC	A	6 mois	R.I.
Dia	sans	5 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	E
Gues	sans	5 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	R.I. et rechute à l'arrêt
Du	sans	7 ans	I.D.	E	18 mois	A mais rechute
Hu	sans	18 ans	I.D. et ΔC	E	8 mois	E
Ro	avec	3 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	R.I.
No	avec	2 ans	I.D. et ΔC	A	6 mois	A
Cle	avec	2 ans	I.D. 16 semaines		9 mois	A
Har	avec	7 ans	I.D. et ΔC	E	9 mois	R.I. rechute à l'arrêt
Ble	avec	6 ans	I.D. et ΔC	E	9 mois	R.I. rechute à l'arrêt
Ga	avec	7 ans	I.D. et ΔC	E	12 mois	A
Sau	avec	7 ans	I.D. et ΔC	E	6 mois	E
Hen	avec	14 ans	I.D. et ΔC	E	6 mois	A

FIG. 14 (suite).

Si nous regroupons dans un tableau l'ensemble des résultats :

	L.G.M. + hyalinose irrégulière + G.E.M.	Hyalino-proliférative	Pariéto-proliférative et focale et segmentaire
Rémissions complètes.....	0	2 cas soit env. 10 %	
Rémissions incomplètes ..	5 cas soit 50 % env.	12 cas soit env. 60 %	8 cas soit env. 50 %
Améliorations.....	2 cas soit env. 20 %	3 cas soit env. 15 %	5 cas soit env. 30 %
Echecs.....	3 cas soit env. 30 %	2 cas soit env. 10 %	3 cas soit env. 20 %

FIG. 15.

et si, sachant que par de nombreux points cette expérimentation est loin d'être scientifique; en effet, 3 points sont à souligner en particulier :

1° Le nombre des malades est non seulement insuffisant mais sa répartition dans les différentes formes histologiques n'est pas égale, en particulier le nombre des L.G.M., hyalinoses irrégulières et extra-membraneuses est, en pratique, insuffisant pour conclure;

2° Si le fait d'avoir traité des glomérulopathies ayant pour la plupart résisté aux autres traitements permet d'avoir un préjugé favorable vis-à-vis de l'Indométhacine lorsque l'on a obtenu de bons résultats, ce point de vue étant valable si nous nous limitons à la recherche d'un traitement de dernière chance pour ces glomérulopathies, il ne l'est plus si notre but est de comparer son efficacité à celle des autres traitements;

3° Il y a enfin l'interférence avec l'évolution spontanée des glomérulopathies, évolution imprévisible à longue échéance. Néanmoins, on peut penser que dans le cadre de notre expérimentation, toutes les lésions évoluant depuis plus de deux ans et étant rebelles aux autres traitements, laissaient prévoir un pronostic défavorable.

Nous constatons que l'action la meilleure semble être obtenue sur les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives, puis sur les pariéto-prolifératives.

Si nous comparons ces résultats à ceux obtenus par la corticothérapie et les immuno-suppresseurs, nous voyons que l'Indométhacine est capable de donner 10 % de rémissions complètes, pourcentage inférieur à celui obtenu avec les immuno-suppresseurs. Par contre, le pourcentage des rémissions incomplètes est nettement supérieur (50 % contre 20 %).

	G.N.H.P.	G.N.P.P. et lobulaires
Rémissions complètes sous corticoïdes	0	0
Rémissions complètes sous I.D.	30 %	< 5 %
Rémissions complètes sous Indométhacine.....	10 %	0 %
Rémissions incomplètes sous ΔC et I.D.	25 %	15 %
Rémissions incomplètes sous Indométhacine	60 %	50 %
Echec sous ΔC et I.D.	45 %	80 %
Echec sous Indométhacine	10 %	20 %

FIG. 16.

B. — Résultats sélectifs.

Après avoir apprécié les résultats globaux, nous avons étudié les effets de l'Indométhacine sur chaque anomalie biologique, avec l'aide des calculs statistiques, pour préciser si l'amélioration des chiffres était significative et pouvait donc être rapportée à l'effet du traitement :

— *Sur l'albuminurie (fig. 17 et 18).*

Sur 12 cas de L.G.M., de hyalinose et de G.E.M., nous ne constatons pas d'amélioration significative :

Moyenne des doses d'albuminurie avant Indométhacine	Moyenne des doses d'albuminurie après six mois d'Indométhacine	<i>p</i>
1,75 mg/mn ± 0,78	1,56 mg/mn ± 1,08	0,10

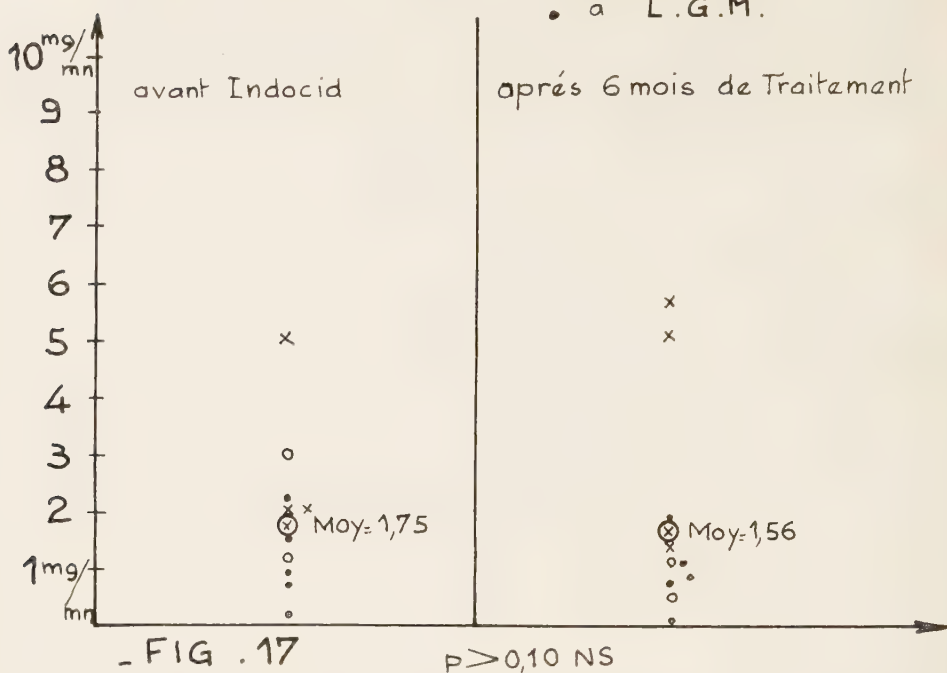
GLOMERULOPATHIES

Proteinurie : mg/mn

x EXTRA MEMBRANEUSE

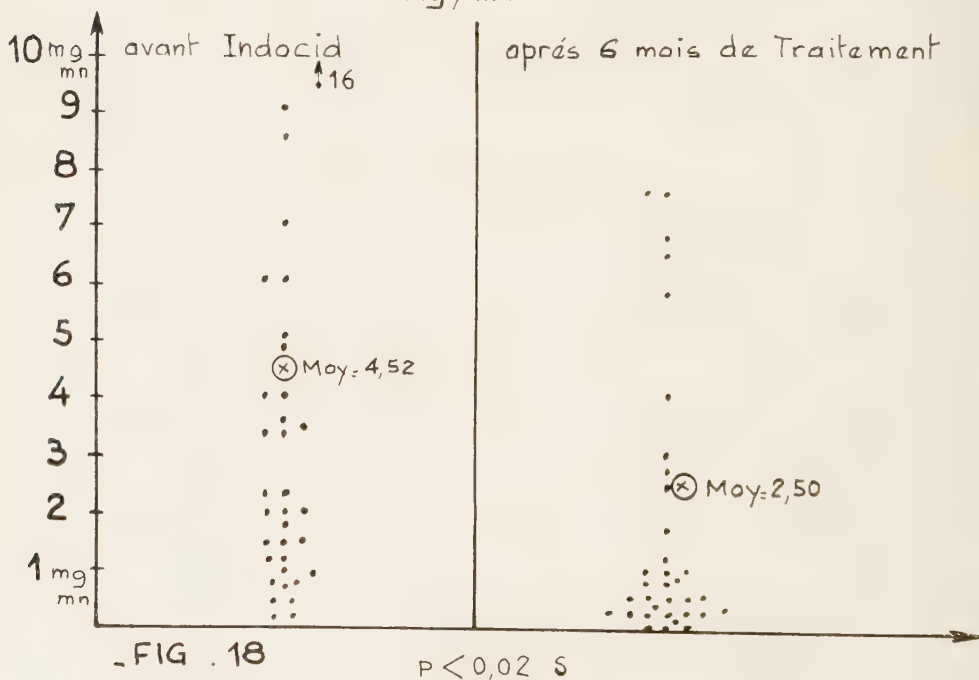
o avec HYALINOSE

• à L.G.M.



GLOMERULONEPHRITES PROLIFÉRATIVES

PROTEINURIE : mg/mn



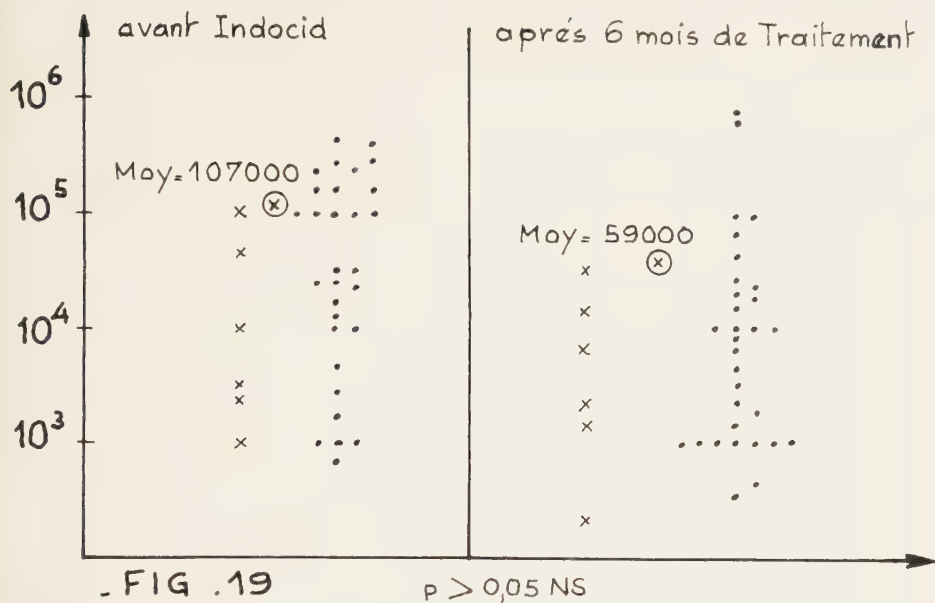
GLOMERULOPATHIES DIVERSES

Hématies/Minute

x L.G.M/Hyalinose

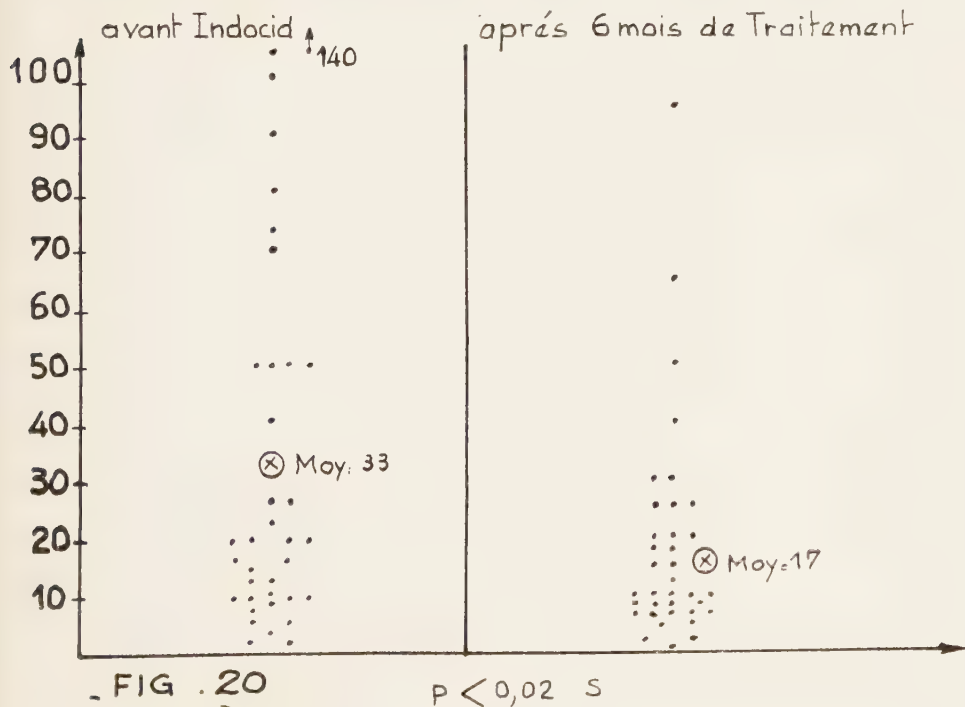
G.E.M

. G.N. Prolifératives



GLOMERULOPATHIES DE TOUS TYPES

VITESSE DE SEDIMENTATION : 1^{ère} HEURE



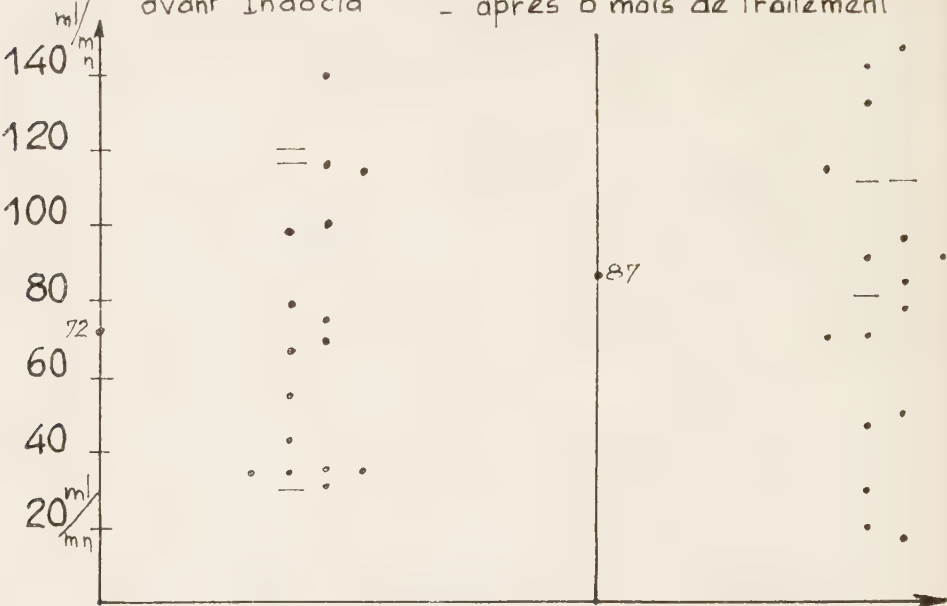
GLOMERULOPATHIES DIVERSES

• Proliférative
 x L.G.M
 — Hyalinose et G.E.M

CLEARANCE DE LA CREATININE

avant Indocid

- après 6 mois de Traitement



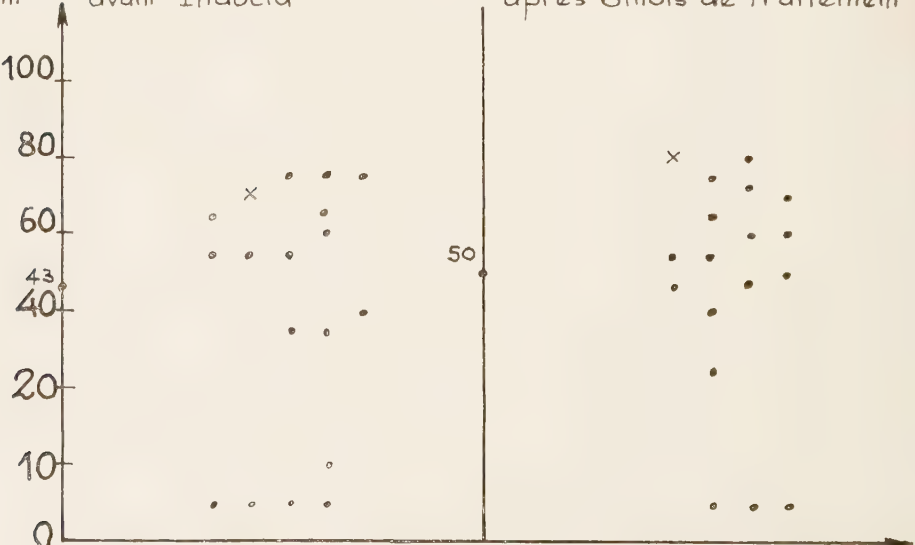
- FIG . 21

GLOMERULOPATHIES DIVERSES

COMPLEMENT SERIQUE

u/ml avant Indocid

après 6 mois de Traitement



- FIG . 22

Par contre, sur 24 cas de G.N. prolifératives, nous trouvons une amélioration significative :

Moyenne avant Indométhacine	Moyenne après Indométhacine	<i>p</i>
4,52 mg/mn $\pm$ 1,24	2,49 mg/mn $\pm$ 1	0,025

— *Sur l'hématurie (fig. 19).*

L'amélioration des résultats n'est pas significative :

Moyenne de 37 cas avant Indométhacine	Moyenne de 37 cas après Indométhacine	<i>p</i>
115.000	65.000	> 0,05

— *Sur la vitesse de sédimentation (fig. 20).*

L'amélioration des résultats est significative :

Moyenne avant Indométhacine	Moyenne après Indométhacine	<i>p</i>
33 $\pm$ 10	17 $\pm$ 3	0,025

— *Sur la clearance de la créatinine (fig. 21).*

Le chiffre moyen passe de 72 ml/mn à 87 ml/mn. Il existe donc peu de modification.

— *Sur le complément (fig. 22).*

Le chiffre moyen est également peu modifié (50 unités contre 43 unités avant traitement). Nous signalons cependant le cas d'un syndrome néphrotique à lésions pariéto-prolifératives où le complément était resté inférieur à 5 unités sous Imuran et qui, après 6 mois d'Indométhacine est passé à 32,5 unités.

C. — Résultats à distance.

Après arrêt de tout traitement, nous avons constaté 14 rechutes, l'observation de l'une d'elles étant significative : plusieurs arrêts motivés par une stomatite aphteuse ont été suivis de rechutes, qui purent à chaque fois être jugulées par la reprise du traitement. Il en fut de même pour 3 autres cas où l'Indométhacine fut repris.

En cours de traitement, alors que nous avons obtenu soit une rémission incomplète, soit une amélioration, après 6 mois de traitement, nous avons constaté au-delà de cette période deux rechutes.

Nous signalerons, d'autre part, le cas d'une rémission biologique incomplète, avec aggravation des lésions histologiques révélée par une deuxième biopsie rénale.

Dans cette rubrique des résultats, nous isolerons les cas de 8 malades ayant reçu l'association Indométhacine + Imuran :

— parmi les 6 G.N. prolifératives, nous avons obtenu :

3 rémissions incomplètes,

2 améliorations, et

1 échec;

DE..... Début 1958 - Hyalinose irrégulière et focale avec $\leq$ néphrotique
 13 Ans (insuffisance rénale)

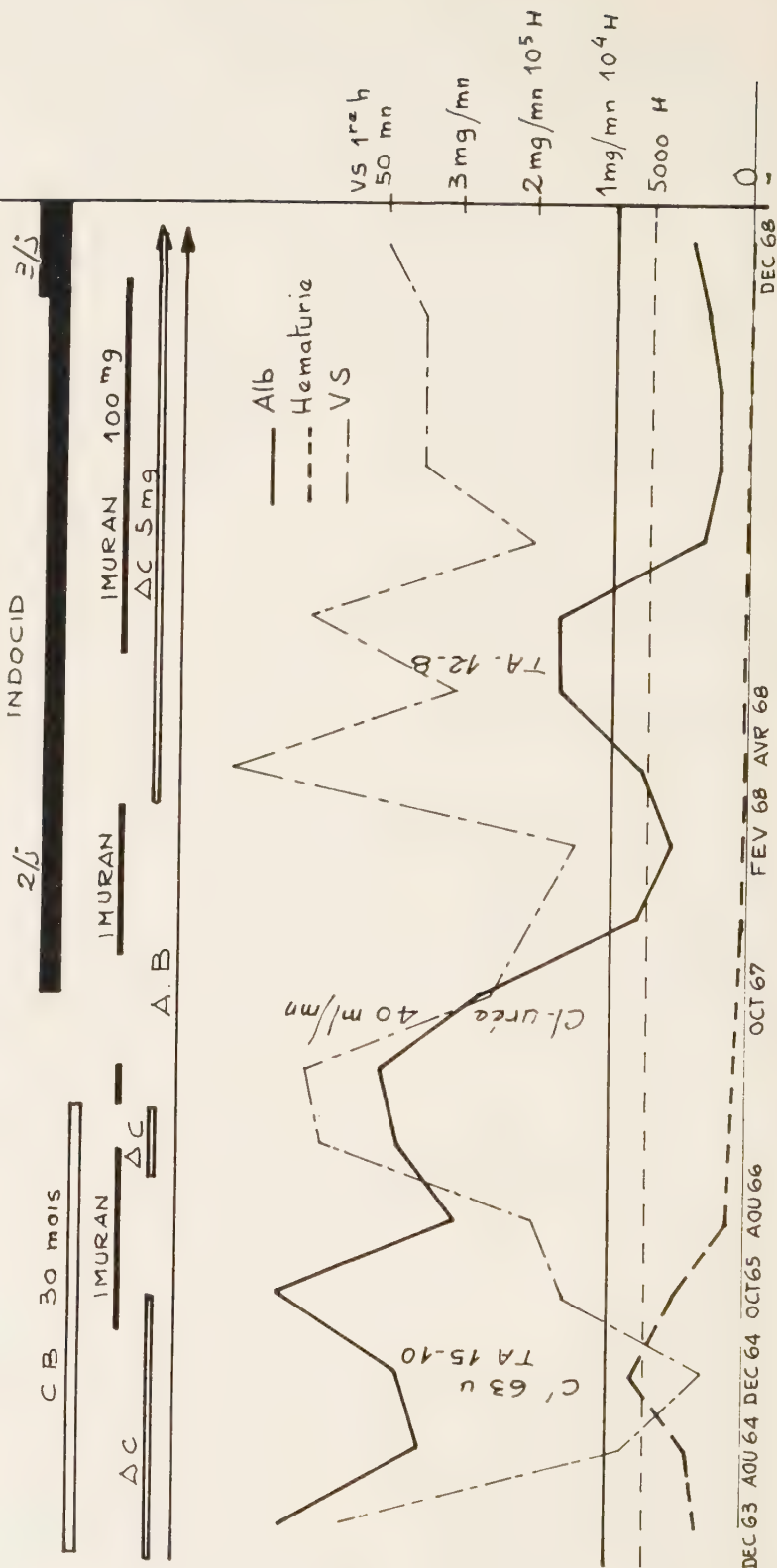


FIG. 23

- une rémission incomplète dans un cas de hyalinose modérée;
- un échec dans un cas de G.E.M.

Ce nombre limité de cas ne nous permet pas de conclure. Cependant, dans un cas, nous avons été frappés par l'évolution favorable qui a suivi l'adjonction à l'Indométhacine de 100 mg/m d'Imurran (cf. courbe *fig.* 23).

3. LES INCIDENTS ET LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT

Aucun ne nous a obligé à l'arrêt définitif du traitement. Ce ne furent que des arrêts temporaires qui, à cette occasion, nous permirent de constater l'influence favorable du traitement.

Dans la majorité des cas nous rapportant aux constatations des auteurs précédemment cités, nous avons poursuivi le traitement à des doses moindres et les manifestations para thérapeutiques se sont estompées. Néanmoins, l'Indométhacine n'a pas été utilisé chez les sujets atteints d'ulcère de l'estomac.

Les troubles constatés sont essentiellement digestifs :

- 5 cas de brûlures gastriques,
- 1 cas de diarrhée,
- 1 cas de constipation,
- 2 cas d'état nauséux.

La prescription de la prise médicamenteuse au milieu des repas et l'adjonction de pansements gastriques ou intestinaux préviennent ces troubles.

Par ailleurs, trois malades ont signalé des céphalées, des vertiges en début de traitement, un autre s'est plaint de prurit dorsal, chez un autre est apparu une gynécomastie et enfin, chez une malade, l'apparition d'une stomatite aphteuse a amené plusieurs arrêts du traitement.

Donc, dans l'ensemble, nous n'avons pas eu d'accident parmi nos malades, mais des incidents.

Il est vrai que nos doses de départ étaient relativement faibles (50 à 75 mg).

VI — LE MÉCANISME D'ACTION DE L'INDOMÉTHACINE

D'après nos observations et celles des autres auteurs (Michielsen, en particulier), l'efficacité de l'Indométhacine semble la plus nette lorsqu'on l'utilise pour traiter les glomérulonéphrites prolifératives et plus particulièrement les formes prolifératives pures ou hyalino prolifératives modérées.

Son action se traduit par une modification des constantes biologiques urinaires (diminution de la protéinurie et de l'hématurie) et par un ralentissement de la vitesse de sédimentation.

Mais le mécanisme précis de cette action n'a pas été élucidé, jusqu'à ce jour.

La seule hypothèse que l'on puisse avancer est que l'Indométhacine exercerait une action anti-inflammatoire sur le parenchyme rénal :

- soit par une action anti-exsudative;
- soit par une modification de la perméabilité capillaire;
- soit par un effet inhibiteur sur la prolifération cellulaire;
- soit par l'association de ces différents mécanismes.

On conçoit toutefois volontiers, qu'au niveau du rein, l'Indométhacine puisse agir tout à fait différemment. Et l'on peut espérer que la pratique de biopsies rénales itératives, avec examen histologique électronique, permettra d'apporter des précisions quant à son mécanisme d'action.

CONCLUSION

Nous avons étudié l'action de l'Indométhacine sur 48 cas de glomérulopathies primitives, classées selon leur type histologique :

- 5 cas de L.G.M.,
- 2 cas de hyalinoses modérées et irrégulières,
- 3 cas de G.E.M., et
- 38 cas de glomérulonéphrites prolifératives.

L'irrégularité de la répartition de nos cas tient au fait que nous avons employé l'Indométhacine chez des sujets préalablement traités par les corticoïdes et les immunodépresseurs, et chez lesquels ce traitement n'avait abouti qu'à des rémissions incomplètes ou des échecs.

Les doses administrées ont été de 1 mg, puis 2 mg par kg de poids et par jour, pendant une durée de 6 mois.

Nous avons obtenu sur l'ensemble de ces glomérulopathies :

- 2 rémissions complètes, soit 5 %;
- 16 rémissions incomplètes, soit 30 à 35 %;
- 19 améliorations, soit 35 à 45 %;
- 8 échecs, soit 15 à 20 %.

Ces résultats se répartissent de la manière suivante, selon le type histologique :

	L.G.M.	Hyalinose modérée	G.E.M.	G.N.H.P.	G.N.P.P. et lobulaires
R.C.....				2	
R.I.	3	1	1	12	8
Améliorations	1	1		3	5
Echecs	1		2	2	3

C'est dans le groupe des glomérulonéphrites prolifératives que nous avons pu le mieux apprécier les effets du traitement. Des résultats favorables partiels ont été obtenus dans un certain nombre de cas, en particulier dans les glomérulonéphrites hyalino-prolifératives modérées. Il s'agit essentiellement d'une diminution de la protéinurie et de la vitesse de sédimentation, plus inconstamment de l'hématurie.

Mais, après l'arrêt du traitement, un grand nombre de rechutes protéinuriques se sont produites dans des délais très brefs (en effet, 13 des 14 malades que nous avons pu suivre

ultérieurement, après l'arrêt de toute thérapeutique, ont présenté une rechute immédiate; un seul d'entre eux paraît stabilisé après 3 mois d'observation.

Néanmoins, ces rechutes ont réagi favorablement à la reprise du traitement.

Ainsi, l'Indométhacine a réellement modifié les anomalies biologiques urinaires et la vitesse de sédimentation; une stabilisation plus durable pourrait être obtenue avec des doses plus importantes administrées pendant une période plus longue.

Par ailleurs, si nous avons enregistré une amélioration des anomalies biologiques urinaires et de la vitesse de sédimentation, nous n'avons pas obtenu de modification significative de la fonction rénale et du complément : l'Indométhacine aurait une action purement symptomatique.

L'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de juger des effets à long terme de l'Indométhacine et nous ne pouvons encore dire si le pronostic lointain de ces glomérulopathies a été modifié.

Au total, l'Indométhacine est une thérapeutique active dans les glomérulonéphrites prolifératives.

On doit préconiser son utilisation dans ces formes prolifératives, lorsque les immuno-dépresseurs n'ont pas permis d'obtenir une rémission satisfaisante.

Les résultats favorables observés dans un certain nombre de ces cas doivent inciter à utiliser l'Indométhacine comme traitement d'attaque de ce type de néphropathie; ceci permettra de comparer plus sûrement son action à celle des immuno-dépresseurs.

BIBLIOGRAPHIE

BARIETY (J.), LAGRUE (G.), SAMARCO (P.) et MILLIEZ (P.). — Les syndromes néphrotiques dits primitifs. Principales formes anatomo-cliniques. *Méd. et Hyg.*, 13 mars 1968, p. 288-292.

LAGRUE (G.), BARIETY (J.), BOISDEFFRE (B. de) et MILLIEZ (P.). — Traitement des syndromes néphrotiques primitifs par les corticoïdes et les immuno-dépresseurs. *Méd. et Hyg.*, 13 mars 1968, p. 293-298.

MICHIELSEN (P.), LAMBERT (P.-P.). — Effets du traitement par les corticostéroïdes et l'Indométhacine sur la protéinurie. *J. d'Urol. et de Néphrol.*, **73**, avril-mai 1967, p. 340-355.

CONTE (J.), SUC (J.-M.). — Effet antiprotéinurique de l'Indométhacine dans les glomérulopathies : syndromes néphrotiques, glomérulonéphrites aiguës et prolongées. *J. d'Urol. et de Néphrol.*, **73** (10, 11). octobre-novembre 1967; p. 850-856.

Vu et permis d'imprimer : le Recteur de l'Académie de Paris, Jean ROCHE.

Vu : le Doyen, Georges BROUET.

Vu : le Professeur Paul MILLIEZ.

